

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1931

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Jacques AUCLAIR

Né le 2 Juillet 1903, à Bourges (Cher)

LE TRAITEMENT

DE LA SEPTICEMIE PUERPERALE PAR L'IMMUNO-TRANSFUSION

TRAVAIL DU SERVICE de Monsieur le Professeur Agrégé LE LORIER

Président de Thèse : M. le Professeur COUVELAIRE

IMPRIMERIE

LES PRESSES MODERNES

45, RUE DE MAUBEUGE

PARIS

1931

LE TRAITEMENT
DE LA SEPTICEMIE PUERPERALE
PAR L'IMMUNO-TRANSFUSION

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Jacques AUCLAIR

Né le 2 Juillet 1903, à Bourges (Cher)

LE TRAITEMENT DE LA SEPTICÉMIE PUERPERALE PAR L'IMMUNO-TRANSFUSION

TRAVAIL DU SERVICE de Monsieur le Professeur Agrégé LE LORIER

Président de Thèse : M. le Professeur COUVELAIRE

IMPRIMERIE
LES PRESSES MODERNES
45, RUE DE MAUBEUGE
PARIS

1931



Le Doyen. M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale ..	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale ...	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée..	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.

Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale ...	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	BINET.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BENARD (Henri).
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Oto-rhino-laryntologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE (ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRE.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale	LERI.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur COUVELAIRE

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

A Monsieur le Professeur Agrégé LE LORIER

à qui nous exprimons ici notre reconnaissance non seulement
comme élève, mais aussi à bien d'autres titres

A Monsieur le Docteur TZANCK, Médecin des Hôpitaux

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur LEJARS,
Monsieur le Professeur ACHARD,
Monsieur le Professeur MARFAN,
Monsieur le Docteur PISSAVY,
Monsieur le Docteur DE MASSARY,
Monsieur le Docteur HALBRON,
Monsieur le Docteur BOPPE.

Monsieur le Docteur LERI (in memoriam)

A tous les Miens, à tous mes Amis

INTRODUCTION HISTORIQUE

L'immuno-transfusion fut imaginée par Sir Almroth Wright, et décrite pour la première fois en 1918 par cet auteur qui l'avait appliquée avec succès pendant la guerre au traitement des septicémies consécutives aux blessures de guerre infectées.

Malgré la grande autorité de Wright, il ne semble pas que la nouvelle thérapeutique ait séduit à ce moment cliniciens et biologistes, sans doute parce que la sérologie des septicémies, à la suite de nombreux échecs, jouissait à cette époque d'une défaveur notoire.

Wright fut donc encore le premier à reprendre la question dans la magistrale étude qu'il fit paraître sur l'immunité dans les Annales de l'Institut Pasteur en février 1923. L'année suivante, L. Colebrook et S. Storer, ses collaborateurs immédiats, publiaient un travail d'ensemble sur la technique et les indications de l'immuno-transfusion, et faisaient connaître les premiers résultats dans quinze cas traités par la méthode de Wright.

Si, comme nous le verrons plus loin, ses modes d'action sont extrêmement variés, mystérieux même, et per-

mettent de la considérer dès maintenant comme une méthode autonome de thérapeutique, l'immuno-transfusion s'apparente cependant, tant par son nom que par une grande partie des moyens qu'elle met en jeu, à la transfusion simple aussi bien qu'à l'immunothérapie.

Depuis longtemps en effet, la transfusion simple avait droit de cité dans la thérapeutique des maladies infectieuses et des septicémies. Dans les traités classiques, elle y était tenue pour un adjuvant précieux. Les progrès réalisés depuis quelques années dans sa technique, en la mettant à la portée de tous les praticiens, et en multipliant ainsi les cas de transfusion, en ont fait un des traitements usuels des septicémies, et de nombreux malades en ont bénéficié. On a même pu lui attribuer certains cas de guérison remarquablement rapide, comme si l'apport de sang avait été réellement spécifique contre l'infection en cause.

Par ailleurs l'immunothérapie, malgré toutes les déceptions qu'elle y a données occupe un rang qui n'est pas négligeable dans la thérapeutique des septicémies. Si la médication biologique — Vaccinothérapie ou Sérothérapie — n'a pas donné ici des résultats aussi probants que par exemple dans la diphtérie ou le tétanos, elle satisfait trop notre raison pour qu'un échec partiel suffise à arrêter nos recherches en ce sens.

L'étude même de ces échecs a orienté les biologistes vers une conception et une méthode nouvelles de la sérothérapie : la sérothérapie humaine. Il semble bien, en

effet, que si l'on injecte à des animaux des microbes qui leur sont peu ou pas pathogènes et qui ne provoquent chez eux qu'une réaction extrêmement faible, la formation d'anticorps dans le sérum de ces animaux soit très problématique.

La sérothérapie humaine paraît donc la seule solution vraie du problème pour tous les microbes qui ne sont pathogènes que pour l'homme. C'est de cette idée qu'est né le sérum de convalescent dont les succès ne sont plus à compter. De là à vacciner un sujet neuf pour conférer artificiellement à son sérum des vertus immunisantes et pour les transmettre à d'autres individus par transfusion du sang immunisé, il n'y avait qu'un pas à faire.

L'immuno-transfusion nous apparaît donc comme l'évolution naturelle et la synthèse logique de ces deux médications. Il nous faut bien reconnaître cependant que dans l'immuno-transfusion telle qu'elle fut imaginée et pratiquée par Wright, le principe immunisant s'y trouve présenté comme l'élément primordial, nous pourrions même dire le seul élément utile, ce qui ne saurait nous étonner, étant donné la personnalité même de Wright et l'ensemble de son œuvre.

Voici quel était le principe essentiel de la méthode.

Dans les problèmes de l'immunité, presque tout se résoud par des questions de *quantité*. Les antigènes, les anticorps, les réactions de défense de l'organisme sont des éléments essentiellement dosables. Et dans la lutte qui fait

s'affronter le malade et le microbe, on peut apprécier dans quelle mesure l'organisme assume les frais de sa défense. Si l'organisme réagit suffisamment, une dose de vaccin — d'ailleurs parfaitement calculable d'après Wright — sera propre à exalter ses vertus défensives. Si le sang du malade a épuisé dans la lutte toutes ses disponibilités, c'est au sang d'un autre sujet qu'il faudra confier le soin d'élaborer les anticorps de défense.

La technique mise en œuvre découle immédiatement de ce principe de quantité. C'est-à-dire qu'il s'agit d'abord de décider de l'opportunité d'une immuno-transfusion ; et pour cela il faut étudier les propriétés bactéricides du sang du malade.

On fait une prise de sang. Ce sang est défibriné par agitation, et réparti dans plusieurs tubes à essai. Chaque tube est additionné de quantités progressives de vaccin et mis à l'étuve. Au bout de deux heures environ, on sort les échantillons, on centrifuge, et par examen au microscope on détermine la valeur opsonique obtenue dans chaque tube de sérum. Si sur un ou plusieurs échantillons le pouvoir opsonique est augmenté, on en conclut qu'il en sera de même « in vivo », et que par conséquent l'immuno-transfusion est inutile. Wright calcule ainsi en même temps par comparaison du pouvoir opsonique des différents échantillons la dose de vaccin à injecter exactement utile.

Si au contraire le sang ne fait pas « in vitro » les frais de la vaccination, l'immuno-transfusion s'impose.

Colebrook et Storer emploient uniquement du sang défibriné. Il est établi depuis longtemps en effet que tous les anticoagulants réduisent plus ou moins, mais toujours d'une manière appréciable l'activité bactéricide du sang. Par ailleurs la transfusion du sang pur, aujourd'hui courante grâce à l'emploi des nombreux appareillages modernes dont nous disposons ne laissait pas au moment des premières expériences de Colebrook et Storer d'être difficile et périlleuse.

Il semble que les auteurs de la méthode auraient dû néanmoins se heurter là à de graves difficultés. D'une part la toxicité du plasma défibriné ou du sang défibriné est notablement augmentée. D'autre part ce que nous savons du choc par injection de protéines hétérogènes permet difficilement d'admettre que l'on puisse toujours injecter 500 cm³ de sang défibriné sans une réaction plus ou moins violente. Nous ajouterons enfin que le sang défibriné perd près du 1/3 de ses leucocytes, et que ceux-ci comme nous le verrons plus tard jouent certainement un rôle important dans l'immuno-transfusion.

Quoiqu'il en soit Wright et ses collaborateurs affirment qu'ils ont pu faire sans accident pareille transfusion.

Pour défibriner le sang, celui-ci est recueilli dans un flacon et battu pendant une dizaine de minutes avec une baguette en verre. Au cours des premières tentatives en 1918, l'immunisation se faisait seulement *in vitro*. On détermine par un essai (en l'espèce, la recherche du pou-

voir opsonique sur plusieurs échantillons du sérum du donneur) la dose exacte de vaccin utile. Cette dose est versée dans le flacon de sang qui vient d'être recueilli. Le tout est mis à l'étuve pendant une à deux heures. Au bout de ce temps, le sang est transfusé au malade à la seringue.

Wright montra que l'addition de vaccin au sang « in vitro » provoque en quelques minutes l'apparition d'opsonines et de ce qu'il appela des « substances protectrices ». Ces substances protectrices, mal définies dans leur nature, rapides dans leur apparition, éphémères, dériveraient des leucocytes, et seraient polytropes, c'est-à-dire bactéricides pour de nombreux agents pathogènes sans distinction d'espèce.

Pour les mettre en valeur il a recours au moyen suivant :

On fait une saignée à un sujet sain. Une moitié du sang est gardée intacte comme témoin. L'autre est additionnée d'une dose utile de vaccin. Les deux tubes sont ensemencés de bacille d'Eberth ou de Staphylocoque, et mis à l'étuve. Au sortir de l'étuve, le tube sans vaccin montre 160 colonies, et le tube qui a reçu le vaccin 40 colonies seulement. Les doses moyennes de vaccin employé étaient de :

- 1 milliard de corps microbiens pour le staphylocoque ;
- 100 millions pour le bacille typhique.

La transfusion était unique. En général, la quantité transfusée était de 500 cm³.

Plus tard les injections de vaccin au donneur furent faites « in vivo » d'abord par injection intraveineuse, puis sous-cutanée. Dans ce dernier cas la transfusion n'était faite que 6 heures au moins après l'injection vaccinnante.

D'après Wright le sang ainsi recueilli était bactéricide polytrope au bout de 1 heure à 5 heures, et le pouvoir immunisant disparaissait après 24 à 48 heures.

Les premiers résultats publiés furent satisfaisants. Ils portaient sur 15 cas traités. Parmi les plus démonstratifs, il faut signaler une polyarthrite suppurée à streptocoques du genou, de la tibio-tarsienne et du poignet ; une infection puerpérale grave ; une cellulite pelvienne puerpérale ; et une cellulite grave du cou, un cas vraiment désespéré. Toutes les médications habituelles avaient échoué et il semble bien que l'immuno-transfusion ait été là responsable de véritables résurrections.

Après la publication de Colebrook et Storer, les travaux de Wright furent suivis avec intérêt. C'est qu'aussi bien l'immuno-transfusion s'adressait à toute une catégorie de malades où les thérapeutiques les plus variées n'ont donné le plus souvent que des résultats décevants ou incertains.

Après la faillite presque totale de la vaccinothérapie et de la sérothérapie, les antiseptiques avaient été essayés sans plus de succès (métaux colloïdaux ou novarsenobenzol intraveineux). Les médications les plus modernes elles-mêmes — le mercuro-chrome, la trypaflavine, le vio-

let de gentiane, le Yatrem — sont loin d'avoir donné des résultats définitifs. Et si l'on en excepte les injections intraveineuses de septicémine, et surtout la résinothérapie d'après la méthode de Jentzer, qui ont certainement une action favorable, il nous faut bien avouer malgré tout que le traitement des septicémies a fait peu de progrès ces dernières années.

L'immuno-transfusion, méthode nouvelle, paraissait particulièrement séduisante par son mode d'action, et de nombreux auteurs commencèrent à l'employer.

Presque partout, en Angleterre, en Amérique, en France, les immuno-transfusions réalisées furent faites suivant la technique que Wright avait fixée.

Si cependant en France, Pagniez et Rivet furent les premiers à signaler l'intérêt de la nouvelle thérapeutique, dès 1923 Jaubert en étudiant la sérothérapie des maladies infectieuses, avait proposé d'inoculer à un sujet sain les germes en cause, à seule fin d'obtenir un sérum immun spécifique, que l'on transmettrait au malade soit sous forme d'injection de sérum, soit par transfusion sanguine.

Presque au même moment, Lévy-Solal souligne l'efficacité dans le traitement de la fièvre puerpérale du sérum de convalescent, et indique l'évolution de ce traitement vers l'immuno-transfusion.

Dans les années qui suivent, Lemaître et Maduro rapportent les succès de l'immuno-transfusion en oto-rhino-laryngologie dans les septicémies d'origine otitique.

De nombreux auteurs étudient son action dans la fièvre typhoïde.

Oudard, Guichard et Le Bourgo l'ont utilement employée en chirurgie : 2 cas de septico-pyhoémie à la suite de brûlures, une mastoïdite à streptocoques et 2 otites moyennes furent traitées avec succès. Un seul cas d'échec signalé par ces auteurs semble dû au retard apporté à la mise en œuvre du traitement immuno-thérapique.

Les démonstrations les plus intéressantes de la méthode faites en France, firent l'objet de trois communications.

La première de Melle Bass, Gay-Bonnet et Lévy-Weisman porte sur un cas de septicopyohémie à streptococque avec endocardite maligne. Le malade qui présentait des foyers purulents multiples fut d'abord traité par le filtrat de Besredka en applications locales, ce qui amena une baisse notable de la température. Des hémocultures ultérieures ayant montré une persistance de la streptococcémie avec un état général toujours médiocre, on fit successivement et à plusieurs jours d'intervalle 5 immuno-transfusions de 200 à 500 centimètres cubes. Les premières transfusions étaient suivies sur le moment même d'une sédation extrêmement nette des signes généraux, et la guérison définitive fut obtenue ensuite rapidement.

La deuxième de Manoussakis en 1928, qui présenta quatre observations de streptococcies traitées par l'immuno-transfusion : un cas d'érysipèle de la face, une méningite à streptocoques, et deux septicémies d'origine otitique. A

part le second cas qui traité tardivement succomba, les succès furent nets : abortion rapide de l'érysipèle, guérison des deux septicémies. Manoussakis employa une technique partiellement modifiée et dont l'originalité consistait dans :

- a) l'étude préalable de la réactivité spécifique des donneurs qui se sont révélés plus ou moins aptes à tirer parti de l'antigène injecté ;
- b) une vaccination non seulement antimicrobienne, mais aussi antitoxique ;
- c) l'observation d'un délai de deux mois environ après la vaccination avant de pratiquer la transfusion.

Nous n'insistons pas pour le moment sur l'extrême importance de ces modifications de technique dont nous reparlerons plus loin.

Nous ne voulons pas non plus pour la même raison faire état de la très belle observation communiquée par Tzanck et Hébert, et portant sur une septicémie à streptocoque hémolytique guérie après immuno-transfusion.

A l'étranger, les recherches étaient poursuivies en Angleterre par Fry qui appliqua l'immuno-transfusion au traitement des infections pyogènes à streptocoques. Probst et Seelig publient un cas de guérison rapide dans un phlegmon gangréneux post-opératoire. Unger l'emploie avec succès en oto-rhino-laryngologie dans les suppurations ; Kurtz et White dans le traitement des endocardites aiguës.

En Amérique, Hooker après de nombreuses observations ne conclut pas à l'action spécifique de l'immuno-transfusion, qu'il ne trouve guère supérieure à la transfusion simple. Little au contraire après modification de la technique de Wright — emploi d'un auto-vaccin et vaccination du donneur réalisée quatre jours au moins avant de pratiquer la transfusion — ne signale que de bons résultats. Bayma publie plusieurs succès indiscutables.

Manginelle en Italie lui consacre une étude d'ensemble, où sans nier l'intérêt de la méthode, il ramène ses succès à ceux d'une transfusion simple. Barrosa au Brésil, Greensdale en Nouvelle-Zélande, et Browne en Australie, tiennent l'immuno-transfusion, malgré ses imperfections, pour un adjuvant précieux dans le traitement des septicémies et des endocardites bactériennes.

Si l'on excepte les recherches faites par Hünsh et Hartman, il ne semble pas que l'immuno-transfusion ait été essayée d'une manière suivie dans les pays de langue allemande. Ces auteurs, dans la fièvre typhoïde, après avoir pratiqué successivement des transfusions de sang normal, de sang de convalescent et du sang de sujet vacciné récemment, arrivent à cette conclusion que l'immuno-transfusion n'y est guère plus efficace que la transfusion simple.

Enfin il convient d'ajouter que de nombreux traités, en France notamment, accordent d'ores et déjà une juste place à l'immuno-transfusion au milieu des autres modes d'immunothérapie.

En résumé, si la méthode de Wright fut essayée partout, il semble bien que ses résultats aient été malgré tout fort irréguliers, et qu'elle n'ait pas tenu toutes les promesses qu'on était en droit d'escompter. Un grand nombre de ceux qui l'avaient employée l'ont abandonnée parce qu'il leur est apparu qu'elle n'était en somme guère plus efficace que la transfusion telle qu'on la pratiquait autrefois, et qui avait depuis longtemps fait ses preuves dans le traitement des maladies infectieuses et septicémiques.

Le sang transfusé n'est donc pas réellement, ou pas toujours immunisant, ou en tous cas souvent pas davantage que celui d'un sujet neuf. Le bénéfice qu'on peut retirer de la transfusion simple étant un fait acquis (suivant les modes d'action que nous essayerons d'analyser plus loin), il s'agit avant tout de savoir quel est le bénéfice supplémentaire qui peut être effectivement apporté par l'immunisation du sang transfusé.

Le problème de l'immuno-transfusion nous apparaît donc lié intimement au problème beaucoup plus vaste et mystérieux de l'Immunité.

Nous avons limité le champ de ce travail à l'immuno-transfusion en obstétrique. C'est qu'en effet, si là comme ailleurs nous nous heurtons aux mêmes difficultés en ce qui concerne la réalisation et surtout la transmission de l'immunité du sang transfusé, nous pouvons ici faire état de résultats tels en comparaison de ceux donnés par les autres médications que l'immuno-transfusion s'y est mon-

trée comme un des traitements les plus efficaces, et peut-être même véritablement comme le traitement héroïque de la septicémie puerpérale.

Nous étudierons successivement :

1. Le mode d'action de l'immuno-transfusion :
 - a) au point de vue de l'immunité spécifique qu'elle peut conférer ;
 - b) au point de vue plus général de transfusion sanguine.
 2. La technique :
 - a) réalisation de l'immunité du donneur ;
 - b) transfusion du sang immunisé au malade ;
 - c) conduite générale du traitement.
 3. Les résultats. — Etude des observations.
-

MODE D'ACTION DE L'IMMUNO-TRANSFUSION

Nos connaissances sur l'immuno-transfusion sont donc comme nous venons de le dire tout empiriques et limitées par nos connaissances sur les phénomènes généraux de l'immunité. Il semble que la meilleure base à partir de laquelle on puisse déterminer une conduite rationnelle de sa technique soit l'étude de son mode d'action.

D'une manière schématique nous étudierons d'une part ce qui peut être attribué en propre à l'immunité du sang transfusé, d'autre part ce qui paraît revenir à la transfusion simple. Cette division est sans doute arbitraire puisqu'elle sépare des éléments qui peut-être n'agissent que par leur union, mais c'est précisément parce que le principe même de cette synergie nous échappe, qu'il nous faut le rechercher par l'analyse de chacun des phénomènes qui sont en jeu.

Nous ne considérerons pour l'instant que les septicémies puerpérales relevant du seul streptocoque, sur lesquelles portent la plupart des observations que nous rapportons plus loin.

I. — Ce qui revient en propre à l'immunité

Deux problèmes se posent d'emblée :

L'immunité contre la streptocoque est-elle possible ?

Cette immunité est-elle transmissible ?

Disons tout de suite que les lois générales de la sérologie et de l'immunité ne nous permettent pas de douter à priori que cette immunité soit réalisable et transmissible d'une manière efficace. Et cependant sans entrer ici dans le détail de toutes les recherches entreprises sur ce sujet, et qui dépassent le cadre de ce travail, nous voulons rappeler brièvement les difficultés, les anomalies biologiques apparentes auxquelles on s'est heurté.

L'immunité active antistreptococcique obtenue par vaccination paraît un fait acquis. Nous n'en voulons pour preuve que la tolérance énorme présentée par les individus vaccinés correctement pour des doses massives d'antigène, capables de déclancher chez des sujets neufs des réactions extrêmement violentes ou même mortelles. Un test de cette importance n'est pas discutable. Or, chez des individus présentant cette immunité solide, les méthodes usuelles capables de la mettre en valeur sont en défaut. Dans ce sérum fortement immun la présence des agglutinines, hémolysines est très inconstante. La réaction de floculation des filtrats non plus, que nous avons obstinément recherchée, n'est pas capable de nous donner un test fidèle. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

D'autre part en parlant de ces mêmes individus dont l'immunité antistreptococcique ne peut être mise en doute, il est reconnu que l'injection de leur sérum à des malades atteints d'affection à streptocoque n'est que peu ou pas efficace. Le nombre des sérums préparés suivant des méthodes diverses suffit à montrer qu'on n'a pas trouvé, au moins chez l'animal, la bonne formule de préparation.

On a cherché à expliquer ces échecs par la pluralité des races de streptocoques. Mais dans la septicémie puerpérale à streptocoque, il est vraisemblable d'admettre que ce soit la même race qui soit le plus souvent en cause. Et cependant de nombreux accoucheurs (Budin, Charpentier, etc...) n'ont tiré aucun bénéfice du sérum obtenu en partant de souches issues de septicémies puerpérales.

Bien des raisons en fait peuvent être invoquées pour expliquer les insuccès de la sérothérapie antistreptococcique.

D'abord, il est rare qu'un streptocoque soit à la fois virulent pour l'homme et pour l'animal. Le passage d'un streptocoque virulent pour l'homme seulement dans l'organisme d'un animal ne détermine peut-être pas une formation suffisante d'anticorps. Or les sérums préparés jusqu'à présent étaient toujours d'origine animale.

De plus l'immunité n'est probablement pas la même pour tous les microbes. Nous avons tout lieu de penser que pour la diphtérie par exemple, le pouvoir défensif est entièrement contenu dans le sérum : de là les succès de la

sérothérapie antidiphthérique. Mais en réalité nous ne savons pas si l'immunité provient d'une action sur le germe ou sur le sujet, nous ne savons pas si sur le sujet même elle réside uniquement dans le sang ou encore uniquement dans le sérum sans que les leucocytes aient à intervenir. Et à ce sujet nous ne ferons que rappeler la querelle qui a dressé au temps de Metchnikoff les partisans de la théorie cellulaire de l'immunité contre ceux qui n'admettaient que l'action exclusive des humeurs bactéricides dans la défense de l'organisme.

Il est donc très possible que dans l'immunité anti-streptococcique le globule blanc soit, par des moyens qui nous échappent l'élément essentiel, le sérum l'élément accessoire de défense. Or jusqu'à présent l'élaboration du sérum immun a toujours été confiée à des animaux qui ont une formule leucocytaire différente de la nôtre, par conséquent des réactions de défense différentes des nôtres, et dont nous ne pouvons tirer au point de vue thérapeutique que des résultats incertains.

Nous ajouterons que toutes les injections immunisantes de sérum ne tenaient pas compte jusqu'à présent de l'utilisation possible d'un apport de leucocytes immunisés, soit que cette immunité n'appartienne qu'aux seuls leucocytes apportés, soit qu'elle soit secondairement transmissible par leur intermédiaire aux leucocytes du sujet traité.

Enfin nous terminerons par un point qui nous paraît aussi d'importance. En admettant même que le sérum soit

un élément suffisant dans l'immunité antistreptococcique, il est certain que les méthodes classiques de sérothérapie limitaient considérablement les quantités d'anticorps. Le sérum injecté isolément représente une solution de protéines hétérogènes qu'on ne saurait sans inconvénient injecter à fortes doses. Les injections de sérum ne dépassaient pas quelques dizaines de centimètres cubes, tandis que l'immuno-transfusion permet couramment l'apport de quantités beaucoup plus considérables de sérum.

Nous admettons donc que la mise en pratique de ces considérations puisse faire entrer l'immunité antistreptococcique, sous forme de transfusion de sang immunisé, dans le cadre général de la sérologie spécifique. Et cependant l'immuno-transfusion telle qu'elle fut réglée par Wright ne faisait pas état de cette spécificité.

Nous savons en effet que les expériences de Wright l'ont amené à provoquer dans le sérum du donneur l'apparition de « substances défensives » dont le caractère essentiel est d'être polytropes, c'est-à-dire qu'un grand nombre de germes peut provoquer l'apparition de ces mêmes substances et qu'elles sont microbicides pour un grand nombre de germes sans distinction d'espèce.

Il est impossible de nier l'intérêt thérapeutique de l'immuno-transfusion réalisée suivant cette méthode. L'autorité même de Wright et les succès qu'ont donné sa méthode tant dans ses mains que dans celles des nombreux expérimentateurs qui l'ont suivi en sont des garanties suffisantes.

Mais les éléments mis en jeu sont très différents de ce que nous savons jusqu'à présent de l'immunité. Si nous voulons rechercher un élément spécifique dans l'immuno-transfusion, ce n'est certes pas dans la technique de Wright que nous pourrions le trouver. Le mode d'apparition des substances protectrices in vitro, leur polytropisme, leur action inhibitrice sur les milieux de culture, sont telles que sans préjuger de leur nature exacte non plus que de leur action réelle, nous serions tentés de leur attribuer une place voisine des antiseptiques.

Peut-être en fait ne s'agit-il là que d'une modalité nouvelle de l'immunité dont le mécanisme fondamental nous échappe. Peut-être cette immunité s'acquiert-elle en plusieurs temps, c'est-à-dire que l'introduction dans l'organisme, ou plus exactement dans le sang de microorganismes pathogènes s'accompagnerait d'abord d'une réaction immédiate non spécifique et transitoire, dans laquelle le globule blanc se montrerait le seul élément de défense en élaborant une véritable substance toxique pour les intrus. (Nous avons d'ailleurs vu que d'après Wright, les substances protectrices dériveraient des globules blancs) et que plus tard par une adaptation plus juste aux besoins de la lutte, l'organisme transformerait cette réaction d'intolérance générale en une réaction de défense spécifique à laquelle collaboreraient à la fois sérum et leucocytes.

Nous n'avons pas les éléments qui nous permettent de donner une réponse certaine, définitive ; mais il semble

qu'il y aurait là un moyen logique d'expliquer les succès de la méthode originelle de Wright, sans les opposer cependant aux lois générales de l'immunologie classique.

Le problème de la spécificité de l'immuno-transfusion est donc lié comme nous l'avons dit à tous ces problèmes non résolus de l'immunité. Et c'est sans doute malgré tout parce qu'elle réalise mieux pour le malade le transfert intégral de cette immunité acquise par le sujet vacciné, dans le cadre que nous venons d'esquisser, qu'elle oppose ses succès aux déboires de l'ancienne sérothérapie.

Nous verrons plus loin comment nous envisageons ce problème en ce qui concerne sa mise en pratique, et comment nous avons adopté une solution qui est un compromis entre la méthode prônée par Wright, et les méthodes classiques d'immunisation.

II. — Ce qui revient en propre à la transfusion simple

Il nous faut bien reconnaître que là aussi nous savons peu de chose. Sans doute la transfusion a fait ses preuves depuis longtemps dans le traitement de la septicémie puerpérale, mais nous ne pouvons guère que faire état de ses résultats sans en connaître en réalité le mécanisme essentiel. De nombreux travaux y ont été consacrés et nous traiterons rapidement les différents points de ce chapitre.

Il est reconnu que sous réserve d'une technique correcte, le sang transfusé, dans sa presque totalité, reste vivant dans l'organisme récepteur, et réalise une véritable greffe globulaire.

Le premier effet de l'apport de ce sang est l'exaltation des fonctions hématopoïétiques, cette hématopoïèse par action sur la moëlle et sur la rate porte à la fois sur les globules rouges et sur les globules blancs. Elle semble due à l'excès des lipoïdes qui apparaissent dans le sang du transfusé dans les premières qui suivent l'apport sanguin.

Or nous savons que les septicémies, surtout les septicémies prolongées et celles qui sont dues au streptocoque hémolytique, s'accompagnent d'un abaissement plus ou moins marqué du taux globulaire, à tel point que dans certains cas même, l'anémie peut passer au premier plan. La transfusion réussit donc, tant par les globules rouges qu'elle apporte que par l'exaltation de la fonction hématopoïétique, à lutter momentanément contre l'anémie menaçante.

L'hypotension artérielle, elle aussi, est fréquente dans les états septicémiques, et la stase périphérique y réalise un véritable déficit circulatoire. Le sang transfusé lutte contre cette stase en remontant la pression artérielle, et en rétablissant l'équilibre vasculaire par des moyens purement physiques.

La transfusion paraît de plus à elle seule avoir un pouvoir anti-infectieux puissant. Nous en avons comme té-

moins les modifications de l'état général qui suivent presque immédiatement une transfusion : la température baisse et parfois de plus de un degré ; le malade a une sensation de bien-être, d'euphorie caractéristique.

Ce pouvoir antiinfectieux est probablement en rapport, en premier lieu avec l'apport d'un grand nombre de leucocytes vivants susceptibles de joindre leur défense à celle des leucocytes de l'organisme défaillant. Ensuite le sang est un milieu de culture relativement peu favorable. Le streptocoque en particulier s'y développe difficilement *in vitro*, même lorsqu'il s'agit de cultures particulièrement vivaces. C'est un fait que connaissent bien les biologistes. Nous avons vu aussi trop souvent des septicémies qui avaient cliniquement fait leur preuve, et où on n'arrivait que difficilement et avec les meilleures techniques de laboratoire à obtenir des hémocultures positives.

Le pouvoir défensif du sang neuf est donc tel, que dans l'organisme aussi nous pouvons penser que ses différents éléments sont un obstacle sérieux au développement d'un germe dont toute l'activité est requise contre la masse de sang primitivement infectée. Si le microbe au moment de la transfusion fait juste les frais de sa propre défense, il est possible que l'apport de sang neuf puisse amener une issue dans un sens favorable à l'organisme.

Il semble bien que nous avons une vérification clinique de cette hypothèse, puisqu'en effet, même dans les cas où elles n'ont pas pu empêcher une issue fatale, les

transfusions pourvu qu'elles aient été assez abondantes ont toujours été accompagnées d'une baisse nette de la température qui peut durer plusieurs heures.

Il est probable enfin qu'interviennent toute une série de facteurs mal connus ou nous échappant tout à fait, les uns par leur nature même, les autres par la manière dont ils agissent. Nous ne signalerons, parce que leur intérêt nous semble indéniable, que le rôle des hormones contenues dans le sang transfusé, la qualité en « pH » de ce sang, et surtout, le *choc*. Quelque réduit qu'il soit, en effet, si l'on emploie une technique correcte de transfusion, il est fréquent, nous pourrions presque dire constant. Il l'a sans doute été bien davantage lors des premiers essais pratiqués par Colebrook et Storer qui transfusaient toujours du sang défibriné. Et si nous faisons abstraction du danger que peut présenter une pareille transfusion, nous pouvons imaginer que le choc n'y était pas un élément thérapeutique négligeable.

TECHNIQUE

C'est en tenant compte des considérations que nous venons d'énumérer, et de ce que nous savons jusqu'à présent du mode d'action possible de l'immuno-transfusion que nous essayerons de dégager sa technique.

Nous étudierons successivement :

1. *Obtention de l'immunité du donneur :*

- a) le choix du donneur ;
- b) le choix du vaccin ;
- c) préparation du vaccin ;
- d) doses et répétition des doses ;
- e) les tests de l'immunisation.

2. *L'utilisation des donneurs : la transfusion.*

3. *Conduite à tenir :* indications générales de la méthode, en nous réservant d'en préciser les différents points quand nous présenterons les observations.

I. — Obtention de l'immunité du donneur

Nous abordons la partie fondamentale. C'est à son sujet que les techniques se révèlent le plus dissemblables. Nous exposerons la méthode que nous avons suivie jus-

qu'ici en reconnaissant cependant qu'elle ne saurait être que provisoire, guidée et modifiée qu'elle sera par l'évolution de nos connaissances sur les phénomènes de l'immunité.

Elle comportera deux parties distinctes :

1. — Obtenir une immunité à longue échéance par vaccinations répétées suivant les règles de la sérologie classique ;

2. — Provoquer par une vaccination récente l'apparition des phénomènes de défense spéciaux mis en évidence par Wright.

Il ne sera question ici comme nous l'avons dit que des septicémies puerpérales relevant du streptocoque.

a) *Le Choix du donneur.*

Le choix du donneur prend ici une importance bien plus grande que dans la transfusion ordinaire. Dans la transfusion simple, en effet, il suffit en principe de trouver un individu sain, robuste et de groupe sanguin convenable. L'immuno-transfusion exige un supplément de conditions.

D'abord il est certain que tous les sujets ne sont pas également immunisables. En outre la préparation du donneur pour une immunisation réelle et forte demande des vaccinations répétées pendant plusieurs mois ou tout au moins plusieurs semaines. Il sera donc indispensable d'avoir des donneurs qui puissent être suivis régulièrement pour réaliser et entretenir leur immunité, et qui puissent

être constamment à la disposition du médecin pour leur utilisation.

Nous chercherons et nous préparerons donc uniquement des donneurs professionnels. Si ce « professionnalisme » répugne à certains nous dirons qu'il est inévitable, et que par ailleurs il est juste qu'une immunité ainsi acquise difficilement puisse servir au donneur lui-même en mesure du temps et des soins qu'elle aura exigés.

Un donneur convenable devra donc remplir les conditions suivantes : ce sera un adulte, homme ou femme, robuste, indemne de syphilis et de paludisme. Nous n'insisterons pas sur ces différents points qui sont développés dans tous les traités de Transfusion. Il appartiendra obligatoirement au groupe IV, seul groupe qui nous permette de l'utiliser pour n'importe quelle malade. Enfin il sera capable de devenir un donneur immunisé. Il semble bien comme nous l'avons dit en effet que tous les sujets ne soient pas aptes à tirer également parti de l'antigène injecté. Notre sujet devra avoir une formule sanguine normale et en principe une réactivité spécifique suffisante.

Nous avons à notre disposition une épreuve qui nous permet assez bien de juger de la réactivité au streptocoque, c'est l'intradermoréaction. Elle consiste dans l'injection dans l'épaisseur du derme de 0 cc. 2 à 0 cc. 3 de filtrat de culture de streptocoque. Chez les sujets dont la réactivité spécifique est suffisante, la réaction inflammatoire est nette au bout de 3 à 4 jours. Il est parfois néces-

saire d'attendre plusieurs jours encore pour éliminer les causes d'erreur. Elle ne devra pas en particulier laisser de cicatrice après sa disparition.

En fait, cette intradermo-réaction au filtrat de streptocoque est le plus souvent positive, et un grand nombre de nos donneurs n'ont pas subi cette épreuve. De plus, au milieu de tous les phénomènes non expliqués de l'immunité, l'intradermo-réaction en particulier présente une telle variété d'interprétation au cours des différentes affections où on la recherche, qu'on ne saurait qu'arbitrairement lui donner ici une valeur définitive.

b) *Choix du vaccin.*

Pour la première phase de l'immunisation de nos donneurs (les vaccinations à longue échéance) nous nous adressons nécessairement à un stock-vaccin. En effet, les donneurs doivent être préparés depuis longtemps, et nous ne savons pas à l'avance de quelle race de streptocoque — si race il y a — relèveront les différentes septicémies que nous nous proposerons de traiter. Les souches dont nous sommes partis sont d'origines très diverses : septicémies puerpérales, septico-pyohémies, endocardites à streptocoque, etc...

Pour les vaccinations supplémentaires à faire au moment même de l'utilisation du donneur suivant la méthode de Wright, il est bien difficile de savoir si nous devons porter notre choix sur le stock-vaccin ou sur l'auto-vaccin. En effet si nous en croyons Wright, l'apparition des

substances défensives polytropes peut être provoquée par n'importe quel germe (Cf. Wright Ann. Inst. Pasteur fev. 1923, p. 115 et suivantes). Nous aurions peut-être même intérêt chez nos donneurs ayant une vieille immunité antistreptococcique à solliciter leur apparition en partant de germes d'autre espèce (bacille d'Eberth, staphylocoque, etc...).

Si donc l'organisme pour se défendre n'est pas susceptible de faire une différence entre des germes d'espèces hétérogènes, à plus forte raison sans doute, il ne fera que peu de différence dans une même espèce entre des races dont nous ne savons même pas si elles existent.

En fait et peut-être parce que malgré tout nous vivons dans la routine de la spécificité absolue de l'immunité, nous ne nous sommes adressés dans le choix de ce vaccin de la dernière journée qu'au seul streptocoque, et même quand cela est possible nous employons un auto-vaccin.

Nous disons quand cela est possible, car il faut bien tenir compte de ce fait, qu'une immuno-transfusion à partir d'un auto-vaccin demande un délai de préparation d'environ une semaine (deux jours d'hémoculture, cinq jours pour la préparation proprement dite du vaccin, et un jour d'attente après la vaccination du donneur) et qu'on ne saurait sous prétexte de spécificité priver pendant ce temps des malades souvent gravement atteintes du bénéfice indiscutable d'une stock-immuno-transfusion.

Voici sur ce point notre conduite générale : dans les 24 heures qui précèdent chaque transfusion, le donneur reçoit une dose de vaccin préparé de préférence en partant d'une souche vis-à-vis de laquelle notre donneur est vierge. A moins que les hémocultures restant positives, la maladie en se prolongeant ne nous incite et ne nous donne le temps de préparer un auto-vaccin ; mais de toutes manières, nous ne tirons jamais prétexte de ce que la préparation de l'auto-vaccin n'est pas terminée pour différer une nouvelle immuno-transfusion.

c) *Préparation du vaccin.*

Quoique la toxine streptococcique ne soit pas très active, il nous a paru préférable pour avoir une vaccination plus complète, qui soit à la fois antitoxique et antimicrobienne, de nous servir de vaccins comprenant à la fois des corps microbiens, des lysats et de l'anatoxine. Par ailleurs, les fortes doses d'antigène sont incontestablement mieux supportées dans ces conditions.

Chaque souche de streptocoque est ensemencée dans des ballons contenant parties égales de Bouillon Martin et de sérum de cheval chauffé. L'ensemble est mis à l'étuve pendant huit jours. Au bout de ce temps les cultures sont retirées de l'étuve, fixées au formol à 7/1000, puis remises à l'étuve pendant un mois.

A ce moment nous avons à notre disposition une véritable anaculture contenant à la fois corps microbiens, lysats et anatoxine.

Nous préparons d'autre part une culture fraîche des mêmes souches de streptocoques par ensemencement sur gélose. Au bout de 24 à 48 heures nous prélevons. Le vaccin fait à partir de ces deux préparations est mis en ampoules scellées, dont nous préparons plusieurs catégories diversement titrées. En effet les vaccinations se feront comme pour les vaccinations antistreptococciques habituelles par doses progressives d'antigène. Or l'injection de quantités volumineuses de vaccin est douloureuse, sans que par contre il apparaisse un bénéfice appréciable des quantités importantes d'anatoxine injectées.

En général il nous a suffi d'avoir deux dilutions, contenant respectivement 8 milliards et 16 milliards de corps microbiens par cm³.

Nous faisons la même préparation en partant des différentes souches dont nous disposons.

d) *Doses et répétitions des doses.*

Les vaccinations sont sous-cutanées. Dans le cours d'une série de même souche elles sont espacées de 4 jours en 4 jours. Les doses, comme nous l'avons dit, sont progressives. Nous partons de la solution faible d'une de nos souches, et nous injectons d'abord 1/4 de cm³, puis 1/2, 3/4 de cm³, etc..., en progressant par 1/4 de cm³ jusqu'à 2 cm³.

Nous prenons à ce moment la solution forte de la même souche en débutant d'emblée à 1 cm³, pour finir suivant la même progression que précédemment à 2 cm³.

Quand nos donneurs en sont arrivés à ces doses les plus fortes, nous recommençons après 15 jours de repos une nouvelle série de vaccinations en partant de souche différente. Cette nouvelle série est faite dans les mêmes conditions, en particulier en débutant toujours par des doses faibles. Quelques-uns de nos sujets ont ainsi reçu des vaccins issus de plus de 10 origines différentes, et présentent donc effectivement une immunité polyvalente.

Pour chacun de nos donneurs nous notons sur un registre la date de chaque vaccination, la dose, l'origine de la souche dont nous nous sommes servis, la réaction locale ou générale qui a suivi chaque vaccination.

Les réactions sont variables, et dans l'ensemble plus en rapport avec la virulence des souches employées qu'avec la nature de nos différents donneurs.

En général ce sont les réactions bien connues qui suivent ordinairement une vaccination antistreptococcique progressive et bien réglée. Elles se réduisent le plus souvent à une inflammation locale plus ou moins marquée (rougeur, douleur légère, petite réaction ganglionnaire), qui disparaît en quelques jours ; quelquefois, mais exceptionnellement, une réaction générale minime (petite poussée fébrile) qui apparaît dans les 24 heures et disparaît rapidement.

Dans l'ensemble ces phénomènes sont discrets, négligeables, et ne semblent pas nécessiter comme le voulaient

V. Pauchet et Bécard des soins particuliers au donneur après la vaccination.

Les vaccinations faites selon la méthode de Wright dans les heures qui précèdent immédiatement la transfusion sont pratiquées de la même manière. Si nous partons d'un de nos vaccins préparés d'avance, nous employons de préférence une souche qui n'a pas encore servi pour le donneur désigné. Si nous partons d'un auto-vaccin, nous préparons également deux sortes d'ampoules contenant respectivement 8 milliards et 16 milliards de corps microbiens au cas où des transfusions multiples seraient rendues nécessaires par l'évolution de la maladie.

e) *Quels sont les tests de l'immunité du donneur.*

Nous avons au moins un test fidèle, décisif de l'immunité acquise par nos donneurs, et c'est comme nous l'avons dit la tolérance qu'ils présentent à l'injection de doses massives d'antigène. Chez certains d'entre eux nous avons pu ainsi faire impunément des injections de culture pure de streptocoque, sans aucune réaction locale ou générale.

Il nous est impossible par contre de compter sur les autres tests habituels de l'immunité : agglutination, précipitation, lyse, qui donnent des renseignements inconstants. Le sang d'un individu immunisé dans lequel nous ne pouvons pas mettre matériellement en valeur d'anticorps, a-t-il des vertus immunisantes transmissibles ? En d'autres termes peut-il y avoir transfert d'immunité sans

transfert d'anticorps ? Nous ne le savons pas ; trop de choses nous échappent encore sur la nature même des anticorps et la manière dont ils agissent. Nous ne pensons mettre ici en contradiction les données du laboratoire avec les résultats cliniques indiscutables rapportés plus loin qu'à la seule confusion du laboratoire. Il manque, il nous faut bien l'avouer, la base expérimentale solide sur laquelle Wright a pu étayer ses premiers travaux.

C'est dire que la manière dont nous conduisons l'immunisation de nos donneurs n'est certainement pas parfaite. Nous sommes en tous cas très loin de le croire ; et si les succès enregistrés nous autorisent provisoirement à ne pas la changer, voici cependant dans quel sens nous estimons que doit s'orienter la technique.

Nous avons remarqué que les réactions locales qui suivent chaque vaccination observent des courbes d'intensité qui (quand elles existent) sont presque toujours semblables entre elles. La réaction d'abord faiblement inflammatoire devient très nette dès la troisième vaccination pour diminuer ensuite rapidement et disparaître au plus tard vers la sixième ou septième vaccination. Les vaccinations ayant lieu environ tous les 4 ou 5 jours, la courbe d'intensité atteint donc son maximum vers le 15^e jour et devient nulle après un mois. Des intra-dermo-réactions nous ont donné aux doses indiquées plus haut (0 cm³, 2) les mêmes courbes d'intensité réactionnelle.

Par ailleurs, au cours de tentatives de floculation sur

les filtrats en partant de sujets destinés à devenir des donneurs immunisés et que nous commençons à vacciner, nous avons pu récemment mettre en évidence une réaction de floculation nettement positive aussitôt après la 3^e vaccination, c'est-à-dire au 19^e jour après la première vaccination. Après la 4^e vaccination soit le 25^e jour, la floculation était encore positive. A la sixième vaccination, soit le 39^e jour, il nous a été impossible à quel que taux que ce soit, d'observer de floculation.

Nous avons observé même marche de la réaction quoique beaucoup moins nette chez deux autres de nos futurs donneurs.

En partant de ces deux groupes de faits totalement différents, nous avons tendance à croire que c'est en vain que nous cherchons à prolonger et à parfaire l'immunité de nos donneurs. Il semble que l'organisme vacciné passe par une période où les phénomènes défensifs sont au maximum, pour décroître inévitablement dans la suite.

Ou plutôt afin de rattacher ces faits à la théorie que nous avons proposée pour faire entrer dans un même cadre les phénomènes décrits par Wright et ceux de la sérologie classique, nous admettrons que l'immunité n'est pas seulement par définition « cet état de l'organisme qui présente la faculté de s'opposer à l'action d'un agent pathogène », mais que c'est à la fois une faculté de se défendre et de s'accommoder.

L'organisme pour acquérir selon cette définition l'immunité contre un germe déterminé, passerait ainsi par trois phases successives :

1. — Intolérance non spécifique, éphémère, sorte de « première couverture » dès l'intrusion du germe, phase qui répond précisément à l'immuno-transfusion telle qu'elle a été décrite par Wright.

2. — Défense spécifique avec mise en jeu des anticorps spécifiques, (agglutinines, précipitines, opsonines). C'est la phase que nous avons connue la première en raison même de la richesse et de la complexité de son fonctionnement.

3. — Tolérance. Entre l'organisme et le microbe s'établit une sorte de trêve dont le mécanisme nous échappe, (peut-être d'origine physique ou chimique), mais qui serait uniquement tissulaire sans participation des humeurs (1).

(1) On pourrait trouver d'autres arguments à cette hypothèse.

Dans la syphilis, par exemple, en l'absence de tout traitement, la réaction de Bordet-Wasserman est positive aux périodes primaire et secondaire de la maladie. Elle est le plus souvent négative dans la suite, sans que l'on puisse pour cela estimer que les accidents tertiaires ou parasyphilitiques sont éliminés à coup sûr. Durant une longue période de latence, le spirochète paraît vivre en parfaite intelligence avec l'organisme.

Nous voulons également faire ici un rapprochement avec les insuccès récents et retentissants du sérum antidiphthérique préparé par l'Institut Pasteur. N'existerait-il pas chez les chevaux vaccinés depuis de nombreuses années une véritable tolérance pour le microbe, sans désormais de participation défensive du sérum, ou en tous cas très réduite ?

En appliquant cette hypothèse à l'immuno-transfusion, nous pensons donc qu'il y aurait intérêt à ne pas se servir de donneurs trop anciennement ou trop fréquemment immunisés, ou en tous cas chez lesquels les réactions locales, recherchées de préférence à l'intradermo-réaction, seraient nulles.

Nous ajouterons enfin que nous nous sommes demandés s'il n'y aurait pas avantage à prendre des donneurs successifs de plus en plus récemment immunisés, de façon à faire progressivement participer l'organisme à l'effort et au travail actif de-défense ; jusqu'à ce que — à la limite même des quelques heures fixée par Wright — l'immuno-transfusion suffise simplement alors à déclancher chez le transfusé le mécanisme normal de l'immunité.

Nous n'avons pas fait de tentatives en ce sens : les septicémies puerpérales évoluent en général trop rapidement pour justifier une telle méthode. Mais elle pourrait peut-être se trouver essayée utilement par exemple dans le traitement des endocardites prolongées.

Nous voyons donc qu'en résumé le problème essentiel de la technique de l'immuno-transfusion, actuellement non résolu, consistera à établir d'une façon certaine l'*époque* à laquelle un donneur convenablement immunisé présentera au maximum des possibilités de *transmission* de son immunité. Et si nous revenons ainsi sans gloire à notre point de départ, c'est pour reconnaître justement la part

inattaquable qui, sans préjuger de l'avenir, revient à l'expérimentation et à la méthode de Wright.

II. — La Transfusion du sang immunisé

Nous nous arrêterons peu sur la transfusion du sang immunisé qui ne diffère pas sensiblement d'une transfusion simple, et nous renvoyons pour les détails de technique aux nombreux ouvrages ayant trait à ce sujet.

La question des groupes sanguins est éliminée de suite, puisque nous prenons systématiquement des donneurs du groupe IV qui sont donneurs universels.

Emploierons-nous du sang pur, du sang défibriné ou du sang citraté ?

Le sang défibriné perd près du $\frac{1}{3}$ de ses leucocytes, dont nous avons tout lieu de tenir la présence comme très importante dans les immuno-transfusions. De plus une pareille transfusion est susceptible de provoquer un choc plus ou moins violent. Ce choc est peut-être profitable, nous ne pouvons l'affirmer, mais il est certainement dangereux. Et il nous paraît légitime de ne pas tenir compte pour le moment d'un élément thérapeutique aussi difficilement vérifiable.

Le sang citraté par ailleurs, présente comme l'ont récemment montré Unger et Pinardi, une très notable di-

minution de son pouvoir opsonique et de son pouvoir phagocytaire.

Nous emploierons donc du sang pur, qui seul pourra apporter intégralement au malade la totalité des éléments de défense contenus dans le sang du donneur. Les appareillages destinés aux transfusions de sang pur sont actuellement nombreux et permettent des transfusions faciles, rapides, et abondantes. Nous nous sommes pour notre compte presque toujours servis de la seringue à trois distributions de Tzanck, mais les autres appareillages français ou étrangers sont également excellents, et donnent dans les mains qui y sont habituées d'aussi bons résultats.

Nous n'en dirons pas plus sur les détails de technique de la transfusion proprement dite.

III. — Conduite à tenir. Indications générales

a) Sur quels sujets faut-il transfuser ?

Toutes les septicémies puerpérales en sont justiciables, dès qu'elles ont fait leur preuve soit par l'examen clinique, soit par l'hémoculture. Nous dirons même en raison de l'innocuité que présente la méthode, qu'elle peut être employée dès qu'il y a une simple suspicion de septicémie. Pour notre compte maintenant, nous nous adressons à l'immuno-transfusion dans les suites immédiates de cou-

ches, dès que nous constatons une température persistante et dépassant 38,5 qu'il est impossible d'attribuer à une localisation précise.

Peut-être, y aurait-il intérêt à pratiquer l'immuno-transfusion à titre préventif dans tous les cas où la septicémie paraît particulièrement menaçante (rupture prématurée des membranes, délivrance incomplète, version podalique, forceps au détroit supérieur). Nous n'avons pas entrepris cette étude. En effet, la plus grande partie des malades de la Maternité de l'Hôpital Boucicaut dont nous rapportons plus loin les observations, n'ont pas été accouchées à la Maternité, mais en ville. Il importerait d'établir des statistiques prolongées pour qu'on puisse attribuer quelque valeur à une pratique préventive, puisqu'aussi bien il faudrait se baser sur la non existence d'une septicémie dont l'éclosion est malgré tout incertaine, et relativement peu fréquente dans un service d'hôpital.

Par ailleurs il est bien établi que la vaccinothérapie préventive a de nombreux succès à son actif, et paraît suffisante dans la plupart des cas pour ne pas justifier l'emploi préventif de l'immuno-transfusion après un accouchement laborieux ou suspect.

Dans la septicémie confirmée, l'immuno-transfusion paraît trop à l'heure présente comme la médication suprême, celle qu'on emploie « in extremis », après l'échec de toutes les autres. Nous ne saurions trop insister sur la

nécessité de faire des transfusions précoces, même si l'évolution doit infirmer ultérieurement le diagnostic de septicémie puerpérale. C'est dire que le plus souvent l'immuno-transfusion sera faite sur les simples présomptions fournies par l'examen clinique et avant tout par la température, avant même que l'hémoculture n'ait donné la preuve indiscutable de la septicémie. Il nous est arrivé souvent, en effet, que le laboratoire ne confirme la septicémie qu'après la 2^e ou la 3^e transfusion, et parfois davantage.

Il est un autre signe clinique qui ne trompe presque jamais, c'est le frisson qui pose l'indication formelle de transfuser ; et comme le frisson traduit l'irruption à certaines heures du microbe dans le sang, nous cherchons dans la mesure du possible à faire coïncider l'un et l'autre.

Si comme nous venons de le dire nous n'attendons pas la confirmation d'une hémoculture positive pour transfuser, nous ne voulons pas davantage nous arrêter à l'examen préalable des propriétés bactéricides du sang comme le voulait Wright. Les bienfaits qui suivent immédiatement et constamment la transfusion sont dans tous les cas trop évidents pour qu'on en prive l'organisme sous prétexte qu'il est capable d'assurer lui-même sa défense :

b) Quelles quantités faut-il transfuser ?

Les doses que nous avons transfusées au début, par assimilation avec la posologie habituelle des différents sérums, étaient relativement faibles, de 80 à 100 grammes.

Il nous est vite apparu que ces doses étaient très in-

suffisantes. En particulier sans préjuger de l'évolution ultérieure de la maladie, nous n'obtenions pas même les rémissions de l'état général qui suivent une transfusion simple suffisamment copieuse. Nous faisons donc maintenant des transfusions plus abondantes, mais nous nous en tenons toutefois à des quantités ne dépassant pas 250 à 300 centimètres cubes, quelle que soit la gravité de l'affection en traitement. Comme l'a montré Wright, il semble bien en effet qu'il y ait une limite supérieure d'utilisation : « De même qu'il existe une dose d'essai de microbes vivants que nul sang ne peut combattre, de même il y a une limite bien définie d'infection que nulle inoculation intraveineuse de vaccin ni l'immunothérapie ne peuvent vaincre » (1).

Pour la répétition des doses si nous accordons la plus grande importance à l'évolution de l'état général (température et frissons) nous devons aussi donner une juste place aux renseignements fournis par l'hémoculture.

Plusieurs éventualités peuvent se présenter :

1. — Ou bien l'hémoculture est positive et montre du streptocoque. Comme nous le verrons plus loin au cours de l'étude des observations, c'est précisément dans les septicémies où les hémocultures ont confirmé la présence du streptocoque qu'ont été obtenus les résultats les plus nets, les plus certains.

(1) Wright, loc. cit., p. 182.

En règle générale dans ces septicémies qui à la première immuno-transfusion ont présenté une amélioration momentanée mais nette de l'état général, et qui paraissent devoir évoluer favorablement, il est suffisant de répéter les transfusions tous les 4 ou 5 jours. De toutes manières nous n'en faisons plus dès que la température ne dépasse plus 38 ° 2.

Dans les états septicémiques graves où les améliorations de l'état général sont brèves, peu ou pas marquées, nous faisons des immuno-transfusions plus rapprochées, tous les deux ou trois jours, en s'arrêtant là aussi bien entendu quand la température ne dépasse plus 38,2.

Dans les formes qui se prologent et où les hémocultures restent positives, il faut continuer les transfusions jusqu'à ce qu'elles deviennent négatives, en préparant les donneurs comme il a été dit plus haut, en partant d'un auto-vaccin.

2. — Ou bien l'hémoculture montre la présence d'un autre germe, le plus souvent l'entérocoque. Il est sans doute possible d'obtenir l'immunisation contre ce germe par vaccinations répétées. Nous ne l'avons pas fait. Il faut s'en tenir dans pareil cas à la technique de Wright par vaccination extemporanée avec un germe quelconque, le « Propidon » par exemple qui semble particulièrement propre à provoquer l'apparition des « substances protectrices ». La répétition des transfusions est réglée dans la suite comme il a été dit pour le streptocoque.

3. — Ou bien les hémocultures restent négatives.

Il faut se rappeler alors qu'une immuno-transfusion faite dans le doute quand bien même elle n'apporterait pas d'élément thérapeutique spécifique est toujours utile chez ces malades qui ont un état général d'infectées et qui sont déglobulisées, hypotendues ; que par ailleurs les hémocultures ne sont parfois positives que tardivement. A moins donc que nous ne soyons amenés à rejeter d'une manière certaine le diagnostic de septicémie puerpérale, nous continuerons à faire des immuno-transfusions régulières suivant la marche générale indiquée.

c) Le accidents.

Pourvu qu'on emploie une technique rigoureuse de transfusion, les accidents n'existent pas. Il importera à ce point de vue de vérifier de temps en temps si les donneurs restent bien du groupe IV. Si aucun de nos donneurs immunisés n'a encore jamais présenté un changement de groupe de ce genre, nous avons eu récemment deux de nos donneurs habituels de sang non immunisés qui sont passés du groupe IV, l'un au groupe III, l'autre au groupe II. Pour dépister un pareil changement qui aurait évidemment de graves conséquences, nous contrôlons périodiquement à quel groupe appartient le sang de nos donneurs immunisés.

Les incidents sont rares et hors de proportion avec la gravité de la maladie que nous nous proposons de traiter. Ils se réduisent d'une manière générale à des phénomènes

de choc plus ou moins marqués : frissons, pâleur, parfois petite syncope dans les minutes qui suivent immédiatement la transfusion. Nous ne les avons jamais vus devenir menaçants. Ils cèdent rapidement aux thérapeutiques habituelles (caféine, huile camphrée, adrénaline), et ils ne nous ont jamais fait renoncer à pratiquer sur le même sujet où ils étaient apparus d'autres transfusions si nous les jugions utiles.

OBSERVATIONS ⁽¹⁾

OBSERVATION I (574).

Mme K. Anna, 26 ans, secondipare, dont un avortement. Leucorrhée légère non traitée. Accouchement à terme le 11 mars 1930. Gros enfant de plus de 4.000 grammes, gros placenta. Délivrance naturelle, membranes déchirées et petite déchirure du périnée. Suites de couches normales jusqu'au 16 mars. A ce moment, apparition de lochies fétides, plusieurs grands frissons, la température monte à 39,2, le tout s'accompagnant d'expulsion de débris de membranes. Traitement : novarsenobenzol, germoclasine. Une hémoculture reste négative le 22 mars. Abscès de fixation. La température remonte à 41 degrés, s'accompagnant de frissons. Une seconde hémoculture est positive le 12 avril et montre du streptocoque, une autre également le 23 avril. Après échec des thérapeutiques précédentes, on adjoint la sérothérapie antistreptococcique, à hautes doses (3 fois 80 cm³), du lantol, de la collobiase d'or, du cyanure, et enfin on pratique à partir du 26 avril, soit le 44^e jour après le début de l'affection, 4 petites trans-

(1) Les observations qui suivent ont été présentées en novembre 1930, à la société d'obstétrique et de gynécologie, et la plupart d'entre elles ont été reproduites ici presque textuellement.

fusions de 80 cm³ de *sang non immunisé* les 26, 28, 30 avril et le 7 mai. Mort le 11 mai.

OBSERVATION II (884).

Mme M... F..., 30 ans, primipare. Bassin vicié, gros enfant de 4.630 grammes, mort au cours du travail. Basiotripsie le 20 avril 1930. Délivrance artificielle pratiquée deux heures et demie après pour non décollement du placenta et hémorragie. Shock grave s'accroissant malgré 2 cm³ d'hypophyse, 1 gr. d'ergotine, injections de caféine, d'ouabaïne, d'adrénaline, de sérum (400 Cc.) et d'huile camphrée.

Quatre heures après l'intervention on pratique deux transfusions de 200 et de 150 cm³ de sang non immunisé, et une heure et demie après une transfusion de 300 cm³ de sang non immunisé. Aussitôt après, amélioration très nette de l'état général.

Dès le lendemain 21 avril, la température s'élève. Le 22 apparaissent des frissons avec température à 41, pouls à 120.

Le 24, hystérectomie abdominale totale. On tombe sur un utérus énorme, putride, tapissé intérieurement par une caduque jaune verdâtre à odeur cadavérique. La température baisse le lendemain de l'opération à 37,4, le pouls à 82. Mais la fièvre revient bientôt, au delà de 40, les frissons réapparaissent, les hémocultures sont positives et montrent la présence de streptocoque.

Après l'échec des thérapeutiques ordinaires (novar., germoclasine, abcès de fixation qui ne se collecte pas, etc.), on pratique le 18 mai une immuno-transfusion de 120 grammes, et le 27 mai une seconde transfusion de 150 grammes à l'exclusion de toute autre thérapeutique. A partir de cette date, les frissons disparaissent, la température baisse progressivement, le pouls se ralentit, les hémocultures deviennent négatives, et la malade quitte le service définitivement guérie, le 14 juin.

OBSERVATION III (955).

Mme L... M., 24 ans, primipare. Après avoir été examinée en ville, entre à l'hôpital au milieu du travail. Accouchement naturel à terme le 27 avril 1930 d'une fille vivante pesant 2.980 grammes. Délivrance naturelle et complète. Dès le lendemain la malade ressent une douleur vive dans la corne utérine gauche, des lochies suspectes apparaissent, et alors débute une infection rapide et grave. Température à grandes oscillations. Frissons quotidiens et bi-quotidiens. Une hémoculture faite le 6 mai montre du streptocoque. Après échec des différentes thérapeutiques usuelles (novar., germoclasine, injections de sérum antistreptococcique, abcès de fixation) on pratique le 19 mai une première immuno-transfusion de 120 cm³ de sang, et le 23 mai une deuxième immuno-transfusion de 200 cm³ de sang à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

La température qui avait baissé après la première

immuno-transfusion reste alors aux environs de 37,5. Les frissons disparaissent après la deuxième transfusion, et les hémocultures restent stériles.

Cependant à la suite de 3 frissons apparus le 29 mai, les 8 et 2 juin, on pratique par mesure de sécurité le 4 juin une troisième transfusion de 200 grammes. A partir de ce moment, la température reste à 37, le pouls aux environs de 80 et la malade quitte l'hôpital guérie le 13 juin 1930.

OBSERVATION IV (1239).

Mme R..., 20 ans, primipare. Leucorrhée abondante qui n'a jamais été traitée. Pyélonéphrite au cours de la grossesse. Le 31 mai 1930 accouchement naturel à 5 mois et demi. Garçon né vivant pesant 1120 grammes. Délivrance spontanée entièrement découronnée. Périnée intact.

Dans les jours suivants, infection rapide et grave, hyperthermie, grands frissons. Le 5 juin : hystérectomie totale sur un utérus putride. Drainage vaginal, Mickuliez. Aucune amélioration ne suit l'intervention. Malgré les thérapeutiques usuelles (novar., sérum), la température reste aux environs de 40, le pouls à 150, les frissons sont très fréquents. Une immuno-transfusion de 125 cm³ est pratiquée le 9 juin. Aucune amélioration. Une seconde immuno-transfusion est pratiquée le 14 juin sur une moribonde que la famille fait sortir de l'hôpital. On apprend

alors qu'une hémoculture pratiquée le 11 juin a donné une abondante culture d'entérocoques (Gory).

OBSERVATION V (1302).

Mme H..., 30 ans, IIIpare. Accouchement normal à terme. Suites de couches légèrement fébriles. Le dixième jour, hémorragie secondaire, tardive, avec hyperthermie. Pouls incomptable. Cyanose des lèvres. Etat subcomateux. Une opération de Porro est pratiquée et aussitôt après deux transfusions in extremis, une première de 400 cm³ de sang immunisé au streptocoque, une seconde de 600 cm³ de sang non immunisé.

La conscience revient après ces transfusions, mais l'état s'aggrave rapidement. Des contractions des muscles de la nuque apparaissent et la malade meurt 12 heures après avec une hyperthermie considérable, 41°,6.

Les cultures et les injections à l'animal de fragments d'utérus n'ont pas permis de reconnaître le germe en cause.

OBSERVATION VI (1553).

Mme H..., 23 ans, IIIpare, le deuxième accouchement a été suivi de suites de couches fébriles. A été accouchée à terme et délivrée chez elle par une sage-femme le 6 juillet 1930. Entre à l'hôpital 3 jours plus tard avec température à 40, pouls à 104. Ventre douloureux, lochies fétides, périnée déchiré en mauvais état, diarrhée.

Le 10 juillet : température 40,6, pouls à 120. Traitement habituel : novar; germoclasine.

Le 11 juillet : Température à 40,7.

Le 12 juillet : Grand frisson avec température montant à 41,2.

Malgré une hémoculture négative, on pratique une immuno-transfusion de 150 cm³. La température commence à baisser aussitôt, on ne constate plus de frissons. Les hémocultures demeurent stériles.

5 jours plus tard, la température se stabilise à la normale.

La malade sort le 28 août avec une annexite double en bonne voie de régression.

OBSERVATION VII (1795).

Mme S..., 19 ans, primipare. Accouchement en ville, amenée à l'hôpital avec une infection puerpérale grave. Température 41,2, pouls 130, le 7 août 1930. Ecoulements de lochies fétides qui sont pansées au filtrat de Besredka. Deux hémocultures faites le 9 et le 13 août sont positives et montrent des streptocoques en abondance.

On commence les thérapeutiques usuelles : abcès de fixation, novar., germoclasine, puis deux immuno-transfusions de 200 cm³ les 10 août et 14 août. L'abcès de fixation se développe très lentement. Le succès de ces transfusions est très relatif : la température reste à 38,5, mais les frissons disparaissent. On essaye sans plus de succès la vac-

cinothérapie. A ce moment et à l'exclusion de toute autre thérapeutique, on pratique une troisième transfusion de 200 cm³ le 20 août. Il se forme alors un gros abcès de la fesse droite qui devient rapidement considérable et qui coïncide avec une amélioration très nette de l'état général qui jusque-là était resté très atteint (tuphos, diarrhée). Le contenu de l'abcès fessier contenait des streptocoques en grande quantité alors que le pus de l'abcès de fixation fait au début contenait d'autres germes. Une troisième hémoculture faite à ce moment est encore positive, et cependant la malade paraît en voie normale de guérison. On pratique alors une quatrième transfusion de 200 cm³ le 28 août. Cette transfusion est suivie d'une baisse immédiate et définitive de la température. Une hémoculture reste stérile et la malade quitte l'hôpital guérie, le 15 septembre.

OBSERVATION VIII (Malade traitée en ville. Obs. appartenant au Dr Dalsace.

Mme de L..., 35 ans, primipare. Le 10 août 1930, accouchement à terme d'un gros enfant. Forcsps, épisotomie, sutures. Dès le lendemain de l'accouchement, température 38, formation d'un abcès vulvo-vaginal à streptocoques, apparition rapide de frissons prolongés. Le 20 août apparaît une plaque érysipélateuse péri-vulvaire. On assiste à l'évolution d'un érysipèle grave des cuisses et d'une partie du tronc avec formation de phlegmons sous les plaques d'érysipèle. Cet érysipèle qui semble céder

le 29 août, présente une rechute grave le 31 avec frissons et anémie à 2.400.000 globules rouges.

Sauf le traitement local, les incisions d'abcès (Dr Alglave) et les toni-cardiaques, toute la thérapeutique a consisté en immuno-transfusions (la donneuse étant après quelques jours immunisée avec le streptocoque de la malade) et en quelques injections d'autovaccin. Il a été fait sept immuno-transfusions totalisant 1.300 cm³ de sang.

La malade guérit le 10 septembre. L'examen du sang montre 3.500.000 globules rouges à ce moment.

OBSERVATION IX (2039).

Mme C... S., 22 ans, III^e pare. Entre à l'hôpital au cours du travail. Accouchement le 8 septembre 1930. Procidence du cordon et d'une main. Version podalique. Gros placenta (530/2760), périnée intact, membranes déchirées. Au moment de l'accouchement, la malade avait 39,4. Infection grave ; un ou plusieurs frissons quotidiens. Discordance de la température et du pouls, courbe paradoxale. Diarrhée, prostration. Toutes les hémocultures restent stériles. Les diverses séro-agglutinations sont négatives. En présence de l'échec des autres thérapeutiques, on tente deux immuno-transfusions de 150 et de 200 cm³, les 12 et 19 septembre. Les deux immuno-transfusions ne sont suivies d'aucune amélioration. Des complications pleuro-pulmonaires apparaissent. La malade est transportée dans un service de médecine où son état s'est amélioré lente-

ment sans que le diagnostic bactériologique de l'affection ait pu être établi.

OBSERVATION X (malade traitée en ville).

Mme B... R., 31 ans, secondipare. Le 28 septembre 1930, accouchement normal à terme. Garçon vivant pesant 3.100 grammes. Délivrance : membranes incomplètes déchirées. Le 3^e jour, apparition de lochies fétides avec ascension de la température. Le 5^e jour, grand frisson, température à 40,7, pouls à 140. L'hémoculture montre la présence de streptocoques. Le traitement instauré est novar. 0,10 pendant 3 jours, puis germoclasine pendant 3 jours consécutifs. La température reste oscillante entre 39,5 et 40, avec grands frissons quotidiens. Le 10 octobre, la température monte à 41. La malade est prostrée, délirante, l'hémoculture montre le streptocoque en abondance. On pratique une première immuno-transfusion de 200 cm³. La température baisse le lendemain à 38,4, le pouls à 110. Le 12 et le 13 octobre, elle remonte encore à 40 avec de grands frissons. Une deuxième immuno-transfusion de 200 cm³ est pratiquée le 14. Le 15 au matin la température est ramenée à 37,5, mais remonte le soir à 38,5 et les jours suivants aux environs de 39,5. On pratique une troisième transfusion de 200 cm³ le 19 octobre sur une température à 40 et au moment d'un grand frisson. Le lendemain la température est à 37, remonte un peu les jours suivants sans dépasser 38, et se trouve définitivement sta-

bilisée à la normale le 25 octobre. Une hémoculture pratiquée le 20 octobre a été négative. La malade sort guérie le 2 novembre.

Nous résumerons ainsi pour faciliter l'étude des résultats ces différentes observations.

I. — Septicémie puerpérale à streptocoque vérifiée par l'hémoculture. 4 Transfusions de sang non immunisé. Mort.

II. — Transfusion simple de 650 cm³ pour hémorragie primaire grave, ultérieurement, évolution d'une septicémie à streptocoque, vérifiée par l'hémoculture. 2 Immuno-transfusions. Guérison.

III. — Septicémie puerpérale à streptocoque vérifiée par l'hémoculture. 3 Immuno-transfusions. Guérison.

IV. — Septicémie puerpérale. Germe en cause vérifié par l'hémoculture : entérocoque. Traitée par immuno-transfusions de sang immunisé au streptocoque. Mort.

V. — Septicémie puerpérale. Germe non vérifié par l'hémoculture. 2 Immuno-transfusions pratiquées in extremis. Mort.

VI. — Septicémie puerpérale non vérifiée par l'hémoculture. 1 Immuno-transfusion. Guérison.

VII. — Septicémie puerpérale à streptocoque vérifié par l'hémoculture. 4 Immuno-transfusions. Guérison.

VIII. — Erysipèle du tronc et abcès vulvo-vaginal à streptocoques. 7 Immuno-transfusions. Guérison.

IX. — Septicémie puerpérale non vérifiée par l'hémoculture. 2 Immuno-transfusions sans succès. Evolution à ce moment de lésions pleuro-pulmonaires aiguës. Guérison lente.

X. — Septicémie puerpérale à streptocoque, vérifiée par l'hémoculture. 3 Immuno-transfusions. Guérison.

RÉSULTATS

Toutes les observations que nous venons de produire représentent la totalité des cas de septicémies ou traités comme tels, de mars à septembre 1930, à la Maternité de l'hôpital Boucicaut, dans le service du Professeur agrégé Le Lorier (sauf une malade traitée en ville par le Docteur Dalsace, qui a d'ailleurs pratiqué la plupart des transfusions rapportées ici).

C'est dire qu'aucune des malades auxquelles l'immuno-transfusion a été appliquée n'a été choisie, mais bien au contraire que cette thérapeutique a été instaurée dans des cas plus ou moins disparates et dont plusieurs ne relevaient sans doute pas réellement d'une affection puerpérale.

Ces observations portant sur des cas dissemblables, il importera donc de les classer séparément.

1. — Dans une première catégorie nous mettrons les septicémies puerpérales à streptocoque, vérifiées par l'hémoculture et traitées par l'immuno-transfusion. Ce sont les cas types.

Il n'y a que quatre observations qui rentrent dans cette catégorie : ce sont les observations II, III, VII, X. Nous constatons immédiatement qu'elles correspondent à

428 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48

Immune + Transfusion 20 min

Hemorrhagic negative

Examination

Examination



quatre guérisons. Elles reproduisent des affections graves, sévères, qui avaient été auparavant traitées sans succès par les différentes médications habituelles (résinothérapie, abcès de fixation, injections intraveineuses de novarsenobenzol). Elles sont particulièrement démonstratives parce que ces médications ont été complètement abandonnées à partir du moment où l'on a institué le traitement immuno-thérapeutique.

Nous avons reproduit ici les feuilles de température des observations II et III, qui mettent en évidence l'amélioration immédiate de l'état général à la suite des transfusions, et qui montrent l'évolution de la maladie dans les cas types du traitement.

2. — Dans une deuxième catégorie, nous mettrons les cas relevant probablement du streptocoque, sans qu'on ait pu cependant vérifier la présence de ce germe par l'hémoculture (Obs. VI et VIII).

Dans l'observation VI on a pu pratiquer précocement une immuno-transfusion de 150 cm³, dès le 7^e jour de la maladie, et cette intervention a été suffisante pour obtenir presque immédiatement la guérison définitive.

L'observation VIII montre la guérison d'un érysipèle à rechutes du tronc, avec phlegmons, abcès vulvo-vaginal à streptocoque, accompagnés d'une anémie intense, affection qui est toujours, comme on le sait, d'un pronostic très réservé.

3. — Enfin nous réunirons dans la troisième catégorie tous les insuccès, c'est-à-dire les cas terminés par la mort ou paraissant avoir guéri sans le secours de l'immuno-transfusion.

Dans l'observation I, il s'agit bien d'une septicémie à streptocoque vérifiée par l'hémoculture, mais les transfusions ont été faites avec du sang non immunisé. Nous verrons plus loin pourquoi nous avons tenu à reproduire cette observation.

Dans l'observation V, l'immuno-transfusion a été pratiquée in extremis sur une affection suraiguë, et le germe en cause n'a pas pu être vérifié.

Dans l'observation IV, il s'agissait d'une septicémie puerpérale à entérocoque. Mais ce germe n'a été connu qu'après la sortie de l'hôpital de la malade, et les transfusions de sang *immunisé au streptocoque* n'ont eu aucun résultat.

Enfin il ne semble pas du tout certain que l'observation IX se rapporte à une septicémie puerpérale. En effet, chez cette malade la température était déjà à 39,4 avant toute manœuvre obstétricale. Toutes les hémocultures et les diverses séro-agglutinations sont restées négatives. Des complications pleuro-pulmonaires aiguës sont apparues rapidement (10 jours après l'accouchement) qui pouvaient suffire à expliquer l'évolution grave de la maladie.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de l'ensemble de ces résultats ?

Un premier point essentiel, c'est l'innocuité absolue de la méthode. Le choc post-transfusionnel, s'il existe, se traduit par des signes minimes, négligeables. Il est certain qu'avec les appareillages dont nous disposons actuellement, la transfusion peut être aussi sûre dans les mains de n'importe quel praticien qui suit scrupuleusement les règles d'une transfusion correcte, que dans celles d'un transfuseur spécialisé .

L'immuno-transfusion ne saurait donc plus constituer une thérapeutique d'exception, réservée aux grands services d'hôpitaux ou de cliniques.

Constatons en deuxième lieu ce fait brutal, que dans tous les cas de septicémie puerpérale à streptocoque confirmée par l'hémoculture, où nous l'avons employée, nous n'avons enregistré que des guérisons (Observations II, III, VII et X).

Les guérisons sont remarquablement rapides quand l'immuno-transfusion a été faite précocement (Obs. VI). Nous sommes donc autorisés, comme nous l'avons dit, à transfuser dès le diagnostic fait, ou même simplement sur la suspicion de septicémie. Il est aussi préférable pour la même raison de ne pas se fier, comme le voudraient certains, aux différents renseignements fournis par l'index opsonique, ou l'intra-dermo-réaction pour décider de l'opportunité de l'intervention.

Il n'est sans doute pas opportun de faire ici le procès des autres médications. Il faut cependant reconnaître que dans toutes les observations de septicémie confirmée présentées plus haut — répétons encore une fois que nous ne les avons pas choisies — leur action sur l'évolution de la maladie paraît bien maigre à côté de celle présentée par l'immuno-transfusion.

Dans la plupart des cas nous avons eu à regretter d'avoir, au début de chacun d'eux, sacrifié la mise en œuvre de l'immuno-transfusion à la tradition des médicaments chimiques, des abcès de fixation ou du sérum antistreptococcique. Et c'est pourquoi nous nous fixons pour règle dès maintenant de débiter toujours par elle la série des différents moyens de thérapeutique, sans préjudice en cas d'insuccès, pour l'emploi ultérieur des autres.

Ce n'est nullement dire que l'immuno-transfusion puisse désormais être considérée comme une panacée, et « l'examen approfondi des malades peut, en effet, montrer une suppuration locale, une complication organique qui expliquent que la thérapeutique reste inopérante, et peuvent même nécessiter une ligne de conduite différente, voire une intervention chirurgicale » (1).

Les cas suraigus en particulier (Observations V et IX) ne semblent réagir que peu ou pas au traitement. Nous n'avons malheureusement pas eu la vérification du labora-

(1) Le Lorier, Tzanck et Dalsace, loc. cit.

toire sur leur nature. Il semble bien, comme l'a montré Wright, qu'il y ait un maximum d'utilisation de l'immuno-transfusion.

Mais quand bien même elle ne peut empêcher l'issue fatale, l'action favorable de l'immuno-transfusion se manifeste souvent chez ces malades et se traduit par des améliorations passagères mais nettes de l'état général : chute de la température et du pouls, sensation de bien-être, de résurrection chez une malade jusque-là prostrée, élévation de la pression artérielle, augmentation de la diurèse, de l'appétit, etc...

Nous revenons ici au problème essentiel : les résultats obtenus dans pareils cas doivent-ils être mis à l'actif de la simple transfusion sanguine, ou de l'immunité réellement transmise à la faveur de cette transfusion.

Nous avons déjà vu que l'étude biologique des moyens d'action de l'immuno-transfusion ne nous permettait pas de conclure avec certitude dans un sens ou dans l'autre.

Au point de vue clinique, en faveur de la non spécificité de l'immuno-transfusion, il faut citer :

1. — Ce que nous venons de dire sur les améliorations de l'état général qui à cause même de leur rapidité, nous pourrions dire de leur instantanéité, paraissent plutôt ressortir de phénomènes physiques que d'une action biologique.

2. — Le fait que ces améliorations peuvent être aussi marquées alors que l'infection augmente et que la maladie évolue vers la mort.

3. — Les hémocultures peuvent rester longtemps positives, même si les immuno-transfusions sont répétées et abondantes, alors que la maladie évolue vers la guérison, l'amélioration de l'état général semblant précéder et être la cause et non l'effet de la disparition du microbe dans le sang (Obs. VII).

Et cependant divers argumens plaident d'ores et déjà fortement en faveur de l'action antimicrobienne spécifique. Nous noterons ainsi parmi les observations rapportées que :

1. — Parmi toutes les septicémies à streptocoques vérifiées par l'hémoculture, la seule où la malade traitée soit morte, est celle de l'observation I où nous avons fait non pas des immuno-transfusions, mais des transfusions de sang ordinaire.

2. — Chez la malade de l'observation II où nous avons été amené à pratiquer une transfusion simple abondante pour une hémorragie grave de la délivrance, nous n'avons pas empêché ainsi quelques jours après l'accouchement l'apparition d'une grave septicémie à streptocoques.

3. — Dans l'observation IV des transfusions de sang non immunisé au streptocoque quand la septicémie relevait d'un autre germe (entérocoque) n'ont donné aucun résultat appréciable.

Au point de vue clinique l'action spécifique paraît donc probable. Ce sont les applications nombreuses et systématiques de la méthode qui seules pourront plus tard nous donner une certitude.

Au point de vue expérimental, nous rappellerons en faveur de cette action spécifiquement microbienne que :

a) A l'encontre de toutes les tentatives précédentes de sérothérapie antistreptococcique, l'immuno-transfusion permet l'apport de l'ensemble des éléments de défense mis en jeu dans le sang des individus vaccinés : sérum et leucocytes ;

b) Elle nous assure la présence certaine des anticorps en rapport avec la virulence effective du germe pour l'organisme donneur du sérum, et cela sans limitation de doses ;

c) Elle fait état de moyens de défense nouveaux qui sont précisément ceux qui sont mis en évidence par Wright.

Nous terminerons enfin en disant que les échecs signalés ne sont certainement pas le procès de la méthode en elle-même, mais plutôt celui de la technique et que celle-ci ne saurait être définitivement fixée avant que nous ne connaissions parfaitement les règles intimes et fondamentales de l'immunité.

CONCLUSIONS

Parmi toutes les thérapeutiques dont nous disposions jusqu'à présent dans le traitement de la septicémie puerpérale, et qui n'ont donné le plus souvent que des résultats médiocres ou incertains, l'immuno-transfusion mérite d'occuper désormais une place importante.

Dans les septicémies à streptocoques vérifiées par l'hémoculture où nous l'avons employée, la guérison a été de règle. Si le petit nombre d'observations rapportées ici ne nous permet pas de juger définitivement de sa valeur, les résultats déjà enregistrés nous autorisent à espérer une amélioration notable du pourcentage de mortalité de cette grave maladie.

La technique que nous avons employée respecte les conditions exigées pour la mise en œuvre efficace des principes de Wright et de ceux de la sérologie classique, c'est-à-dire qu'elle comporte essentiellement :

a) La préparation de donneurs professionnels qui sont immunisés un certain temps à l'avance suivant les méthodes usuelles de la sérologie. Les vaccinations sont à la fois antimicrobiennes et antitoxiques. L'immunité de ces donneurs est soigneusement entretenue et fréquemment vérifiée.

b) La vaccination supplémentaire du donneur selon la méthode de Wright, faite extemporanément quelques heures avant la transfusion.

c) L'emploi strict de sang pur avec l'un quelconque des appareillages usuels.

En ce qui concerne ses indications, toutes les septicémies puerpérales en sont justiciables. L'innocuité de la méthode nous autorise même à la pratiquer sur la simple suspicion de septicémie. Sans préjudice pour les autres moyens de thérapeutique, elle doit être faite précocement les doses et la répétition des transfusions devant être réglées d'après les indications fournies par l'hémoculture, les frissons et surtout la température.

Les accidents n'existent pas dans des mains exercées et qui suivent strictement les règles correctes d'une transfusion. Les incidents sont négligeables et hors de proportion en regard de la gravité de la maladie traitée.

La technique telle qu'elle a été exposée ici ne saurait, bien entendu, être définitive. Elle devra au contraire être modifiée suivant l'évolution de nos connaissances sur les phénomènes de l'immunité. Et ce n'est que par une compréhension et une utilisation plus exacte de ceux-ci, que l'immuno-transfusion pourra nous donner ce que logiquement nous sommes en droit d'en attendre.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu : le Président,

CONVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARROSA. — Blood transfusion with preventive vaccination of donor with etiologic agent of patient's infection. *Brasil medico*, 12 oct. 1929, p. 1233.
- Mlle BASS, GAY-BONNET, LÉVY-WEISSMAN. — Septico-pyohémie avec endocardite maligne guérie par immuno-transfusion. *Soc. méd. hop.* 3 mars 1925.
- BAYMA F. — Immuno-transfusion in septicemia. *Ann. paedist.*, sept. 1929, p. 175.
- BROWNE. — Immuno-transfusion in bacterial endocarditis. *Méd. Journ. Australia*, 16 avril 1927, p. 578.
- CALLIUS H.U. — De l'action du sérum dans la transfusion. *Deutsh Zeit. Für Chir.* tome CCXIII fasc. 5 et 6 déc. 1928.
- CLUZET, ROCHAIX et KOFMAN. — Immuns-sérums. *Acad. des Sciences*, 25 mai 1925.
- COLEBROOK et STORER. — On immuno-transfusion. *Lancet* 1923, p. 1341.
- DEBRÉ et BONNET. — Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain. *Rev. franc. de pédiatrie*, 1926, p. 67.

- FRY H.J.B. — The used of immunized donors in the treatment of pyogenic infections by whole blood transfusion. *British med. jour.* 1930, I, p. 290.
- GREENSDALE. — On the immuno-transfusion. *New-Zeeland med. journ.* août 1927, p. 155 à 158.
- HÉBERT. — Sur un cas de septicémie à streptocoque hémolytique traité par l'immuno-transfusion. *Soc. med. des hop.*, juillet 1928 tome II, p. 1354.
- HOOKE. — The treatment of septicemia by transfusion of immun. blood. *Ann. Surg.* tome LXVI, p. 513.
- HOWELL, PORTES et BEVERLEY. — Immuno-transfusion, cité par HÉBERT, *Soc. med. hop.* 20 juillet 1928.
- HUNSH et HARTMAN. — Recherches sur l'immuno-transfusion dans la typhoïde. *Deutsh med. Woch.* 25 novembre 1927.
- JEANBRAU. — Sur la transfusion. *Le bulletin médical* 20 et 23 févr. 1924, p. 211.
- JAUBERT. — Bactériologie et immunothérapie de l'endocardite. *Jour. de méd. de Paris*, 22 sept. 1923.
- Essai d'immunisation streptococcique chez la chèvre. *Compte-rendu Soc. de Biologie*, 15 déc. 1928.
- KURTZ C.M. et WHITE P.D. — Immuno-transfusion in treatment of subacute bacterial endocarditis. Report of case. *New Eng. med. jour.* 7 mars 1929, p. 479-481.

- LAPOUGE. — Immuno-transfusion en oto-rhino-laryngologie.
XVIII congrès franc. O.R.L. Nov. 1929.
- LEMAITRE et MADURO. — Sur l'immuno-transfusion en O.
R.L. Soc. laryngologique hop. 6 avril 1927.
- LEMIERRE et DESCHAMPS. — Les septicémies streptococciques.
Jour. med. franc. Avril 1925, p. 122.
- LÉVY-SOLAL. — Traitement de l'infection puerpérale par le
sérum de convalescentes. Société de biologie,
17 février 1923.
- Infection puerpérale. Vaccination humaine spé-
cifique. Février 1925. Paris-médical.
- LÉVY-SOLAL et TZANCK. — Traitement des septicémies puer-
pérales. Revue franc. de gyn. et d'obs. Sept. 1930.
- LE LORIER, A. TZANCK et J. DALSACE. — Les immuno-trans-
fusions dans l'infection puerpérale. Bull. soc.
obst. et Gyn. Sep. 1930.
- LITTLE. — Transfusion of antibacterial blood. Report of
case. Journ. American med. assoc. 13 mars 1920.
- LYON. — Traitement des septicémies.
Bulletin med. 1924, p. 1101.
- MADURO. — La transfusion sanguine dans les septicémies
d'origine otitique. Thèse Paris, 1927.
- MAGENDIE et PANUM. — Accidents dus à l'injection de sérum
et de sang défibriné. Wiener med. Woch. avril
1927.

- MANGINELLI. — Contribution à l'étude de l'immuno-transfusion. *Folia clinica et biologica*, Août 1929.
- MANOUSSAKIS. — Plusieurs cas d'immuno-transfusion. *Soc. med. hop. Paris*, 12 oct. 1928.
- MARÉCHAL et A. JAUBERT. — Etude bactériologique de l'endocardite lente à streptocoques. Essais de thérapeutique. *Presse médicale*, 13 mars 1926.
- MONTSH. — Augmentation de la quantité des anticorps à la suite de transfusion de sang. *Mitteilungen a. d. Grenzgeb Med. u. Chir.* 1926, p. 84.
- NEFF. — Effects of Transfusion in certain streptococcic infections. *South med. jour.* Juillet 1927, p. 519.
- NETTER, KOECHLIER et SALANIER. — Réactions sériques et injection de sérum humain. *Soc. de Biol.* Oct. 1915.
- ODARD, GUICHARD et LE BOURGO. — Plusieurs cas d'immuno-transfusion appliquée à la chirurgie. *Bull. et Mem. soc. nationale Chir.* 8 déc. 1928.
- PAGNIEZ. — L'immuno-transfusion.
Presse médicale, 12 avril 1924.
- PAUCHET V. — Rapport au XXXII congrès de chirurgie.
- PAUCHET et BÉCARD. — La transfusion du sang.
1 Vol. Masson, édit.
- PECKER et LAMARE. — Guérison par vaccinothérapie et transfusion sanguine d'une néphrite streptococ-

cique infantile. Arch. méd. des enf. fév. 1923,
N° 2, p. 91.

PLANTEVIN. — De l'immuno-transfusion.

U.M.F.I.A. N° 45, 6° année, Mars 1930.

PROBSTEIN et SEELIG. — Treatment of postoperative progressive gangrenous infection of skin and subcutaneous tissue with blood from immunized donors. Surg. Gynec. Obst. Août 1928.

REINOLD. — Treatment in general septic infections in childhood by slow blood transfusion.

Klin. Wochen. 12 fév. 1927, p. 305.

RENARD et MER. — Infection puerpérale grave. Provocation d'une crise par injection intraveineuse de sérum antistreptococcique adrénaliné. Guérison immédiate.

Soc. med. des Hop. Paris, 27 oct. 1922, p. 1394.

TZANCK et JAUBERT. — De l'immuno-transfusion.

Bull. acad. med. 17 juin 1930, tome CIII.

TZANCK et LÉVY-SOLAL. — Presse médicale, 19 déc. 1927.

TZANCK et HÉBERT. — (Déjà cité).

TZANCK. — Bulletin et mémoire soc. med. hop. Paris, 22 juillet 1929, p. 1.059.

— Transfusion en obstétrique. — Clinique et laboratoire, janvier 1929.

UNGER. — Transfusion of blood from immunized donors. Laryngos. fév. 1925, p. 145.

- UNGER et PINARDI. — Diminution du pouvoir phagocytaire et du pouvoir opsonique du sang citraté.
Presse médicale, 11 avril 1928.
- UTTRIG M. — Contribution à l'étude des infections septicémiques. — Thèse Strasbourg, 1927.
- VANDEUVRE. — Paratyphoïde sévère avec septicémie staphylococcique secondaire. Immuno-transfusion. — Paris-médical, 29 oct. 1927, p. 333.
- WEILL P.E. et ISCHWALL. — La transfusion du sang (1 vol.)
- WIDAL, ABRAMI et BRESSAUD. — Chocs en clinique.
Presse médical, avril 1920.
- WRIGHT (Sir. A.) — Vaccination dans les blessures de guerre. — Lancet, 29 mars 1919.
- Réaction épiphylactique par adjonction de vaccin au sang. — Acad. des sciences, 1919.
 - Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante. — Congrès int. Pasteur, fev. 1923.
 - Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante. — Congrès int. Chirurgie Londres, 17-29 juillet 1928.
- ZOELLER. — La réactivité spécifique naturelle ou acquise.
Presse médicale, 26 juillet 1925, p. 994.

